

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-291078

(43)公開日 平成9年(1997)11月11日

(51)Int.Cl'	識別記号	序内登録番号	P)	技術表示番号
C 07 D 233/68		C 07 D 233/68		
A 61 K 31/495	ABN	A 61 K 31/495	ABN	
	ABS		ABS	
	ABU		ABU	
	ACV		ACV	

審査請求 未請求 請求項の数7 FD (全12頁) 見放題に近く

(21)出願番号	特願平8-129053	(71)出願人	000001335 吉井製薬株式会社 東京都千代田区神田淡河台2丁目5番地
(22)出願日	平成8年(1996)4月25日	(72)発明者	木村・哲也 東京都足立区大手町7-8
		(72)発明者	星野・正人 栃木県下都賀郡東木町友沼6095
		(72)発明者	栗野・勝也 栃木県小山市喜沢352-22
		(72)発明者	河合・智之 栃木県下都賀郡東木町友沼6418-16
		(74)代理人	弁理士・美浦・清

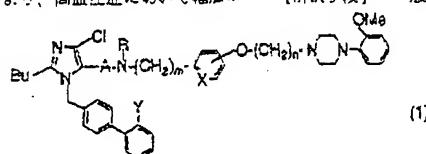
(54)【発明の名称】 オルトメトキシフェニルビペラジニルアルコキシアリール基を有する新規イミダゾール誘導体及びその製造法

(57)【要約】

【課題】 鮎力なアンギオテンシンII拮抗作用に α 、選択作用を合わせ持つことにより、高血圧症において幅広く

よく有効な血圧低下作用を有し、医薬として充分実用化できる新規イミダゾール誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式(1)



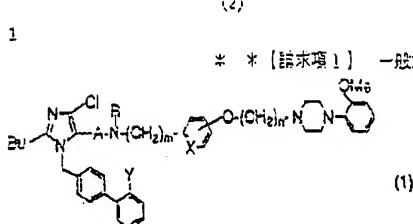
(1)

[式中 A はメチレンまたはカルボニル基を、R は炭素数 1 - 3 の低級アルキル基または炭素数 1 - 5 のアシル基を、X は O または窒素原子を、Y はカルボキシ基またはテトラゾールを、n はりまたは 1 の整数を、m は 0 ま

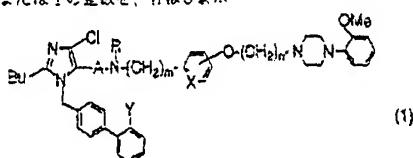
たは 4 の整数を示す] で表されることを特徴とするオルトメトキシフェニルビペラジニルアルコキシアリール基を有する新規イミダゾール誘導体及びその製造法に関する。

特開平9-291078

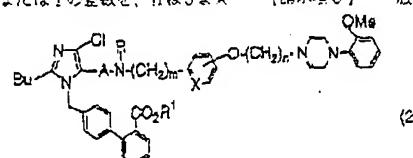
[特許請求の範囲]



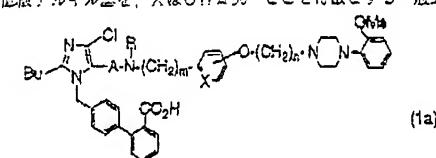
[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1～3の低級アルキル基または炭素数1～5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシ基またはテトラゾールを、mはりまたは1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表される新規イミダゾール誘導体およびその製造学的に許容される塩。



[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1～3の低級アルキル基または炭素数1～5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシ基またはテトラゾールを、mはりまたは1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表される新規イミダゾール誘導体およびその製造学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする高血圧治療薬。



[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1～3の低級アルキル基または炭素数1～5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、mはりまたは1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表される化合物を加水分解することを特徴とする一般式(1a)

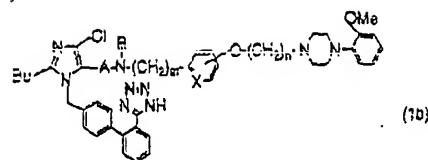


[式中A、R、X、mおよびnは前述の通り]で表される化合物の製造法。

[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1～3の低級アルキル基または炭素数1～5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、mはりまたは1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表される化合物をアシド化合物と作用させることを特徴とする一般式(1b)

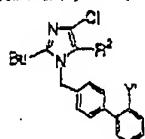
特許平9-291078

(3) 4



[式中A、R、X、mおよびnは前述の通り]で表される化合物の製造法。

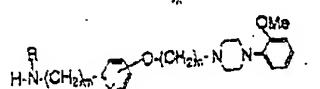
[請求項5] 一般式(3)



(3)

* [式中R'はカルボキシまたはヒドロキシメチル基を、Y'は炭素数1-3のアルコキシカルボニル基または二トリル基を示す]で表される化合物またはその反応性誘

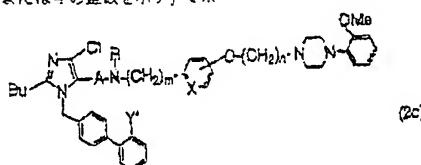
10 溶液と一般式(4)



(4)

[式中Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表される化合物。

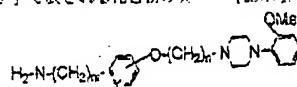
* 表されるビペラジン誘導体とを必要ならば縮合剤を用いて反応させることを特徴とする一般式(2c)



(2c)

[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、R、X、Y 50★製造法。

m及びnは前述の通りを示す]で表される化合物の★ [請求項6] 一般式(4a)



(4a)

[式中XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表されるビペラジン誘導体。

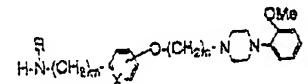
* ピペラジン誘導体に一般式(5a)

R' COC! または (R' CO)₂O (5a)

[式中R'は炭素数1-4の低級アルキル基を示す]で表される化合物を作らせらか、もしくはギ酸または一般式(5b)

40◆ [式中R'は炭素数1-2の低級アルキル基を示す]で表される化合物を作らせた後、還元することを特徴とする一般式(4)

R' CHO (5b)



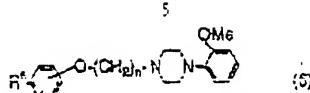
(4)

[式中Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、X、m及びnは前述の通りを示す]で表される化合物の製造法。

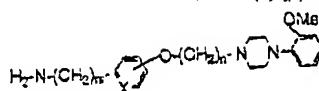
50 [請求項7] 一般式(6)

(4)

特開平9-291076



* (4 a)



6

* [式中R⁰はニトロ基またはシアノ基を、XはOHまたは窒素原子を、nは3または4の整数を示す]で表されるビペラジン誘導体を還元することを特徴とする一般式

(4 b)

[式中X及びnは、前述の通りを示す]で表される化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用およびα₁、道断作用の両作用を含むこと、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、腎炎および臨卒中の硝酸薬系疾患治療薬として有用な新規イミダゾール誘導体およびそれらの製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】レニンアンギオテンシン系（RAS）は昇圧に関わる重要な因子であり、それを制御する薬物として最も早く有効性を開發されたアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤は、高血圧治療に広く用いられ高い有効性を示している。また一方で、アンギオテンシンII拮抗剤は、レニンアンギオテンシン系の最終段階を阻害するため、アンギオテンシン変換酵素阻害剤に比較してより選択性の副作用の少ない抗高血圧剤として開発が進まれており、近年多くのアンギオテンシンII拮抗化合物が報告されている。しかしながら、その作用機序により高レニン高血圧の降圧作用は優れているものの、低レニン高血圧に対する降圧作用は不十分でレニンの高低に

よらず幅広く有効で、安全性の高い抗高血圧剤の開発が望まれている。またアンギオテンシンII拮抗作用とα₁、道断作用を含むことの両作用を有する化合物は、現在まで報告されていない。更に2-メトキシフェニルビペラジン基を有するイミダゾール誘導体が、特表平3-501020号公報に開示されているが、拮抗作用の記載が無く、また芳香環及びヘテロ原子を有する本発明化合物とは構造を異にするものである。

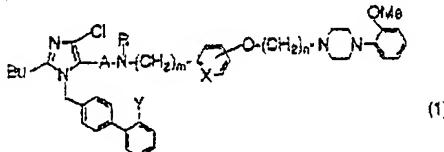
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、強力なアンギオテンシンII拮抗作用に加え、道断作用を含むことにより、高血圧症において幅広い血圧降下作用を有し、医薬として充分実用化できる新規イミダゾール誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、高レニンだけでなく低レニンの患者にも幅広く有効な血圧降下作用を有する、安全性の高い薬物に関して鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（1）で表される新規イミダゾール誘導体がアンギオテンシンII拮抗作用に加え、道断作用を含むこと、幅広い血圧降下作用を有することを見出した。本発明を完成した。

【0005】即ち本発明は、一般式（1）



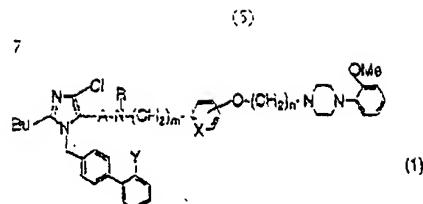
[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはOHまたは窒素原子を、Yはカルボキシ基またはテトラジールを、nは1または2の整数を、iは3または4の整数を示す]で表される新規イミダゾール誘導体およびその製造法に特許される塩を有効成分として含有することを特徴とする新規高血圧治療薬である。

【0006】本発明における一般式（1）で表される化合物の酸または塩基性類は使用のものであって、塩基性たとえばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウ

ム塩など）、アルミニウム塩等の無機塩基、堿酸、硫酸、硝酸等の無機酸塩、またはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、シウウ酸塩、コハク酸塩、マレイイン酸塩等の有機酸塩があげられる。

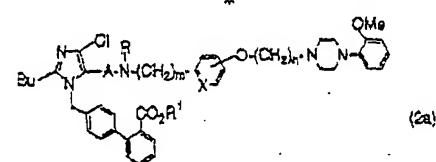
【0007】本発明の一般式（1）において、「低級アルキル基」とは、メチル、エチルまたはプロピル基等、直鎖もしくは分岐した炭素数1-3のものがあげられる。

【0008】本発明によれば一般式（1）である化合物は、以下の方法により製造することができる。

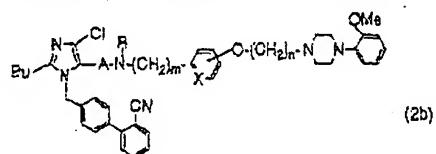


[式中Aはメチレンまたはカルボニル基、Rは炭素数1~3の低級アルキル基または炭素数1~5のアシル基を、XはC-Hまたは窒素原子を、Yはカルボキシン基またはテトラゾールを、mはりまたは1の整数を、nは3または4の整数を示す]

* [0009] 一般式(1)である化合物は、一般式(2a)で表される化合物を加水分解するか、または一般式(2b)で表される化合物にアシド化合物を作用させることにより製造することができる。



[式中A、R、m及びnは前述の通りを、R'は炭素数1~3の低級アルキル基を示す]

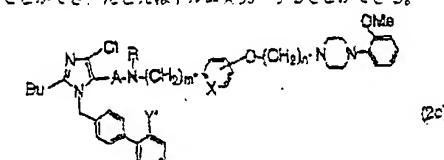


[式中A、R、X、m及びnは前述の通り]

[0010] 加水分解反応は、酸またはアルカリの存在下、水または水とアルコールの混合溶液、たとえば水酸化ナトリウムと水エタノール混合溶液中加热回流することが好ましい。またアシド化合物との反応は、不活性有機溶媒中通常温度で行うことができ、たとえばトルエン中アシド化合物としてはトリメチルスズアシドを用いて加热回流して行なうことが好ましい。

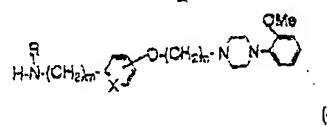
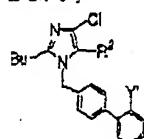
* [0011] 一般式(2c)である化合物は、一般式(3)で表される化合物またはその反応性誘導体に一般式(4)で表される化合物を作用させることにより製造

★ [0012] 一般式(2c)である化合物は、一般式(3)で表される化合物またはその反応性誘導体に一般式(4)で表される化合物を作用させることにより製造



[式中A、X、R、m及びnは前述の通りを、Y'は炭素数1~3の低級アルコキカルボニル基またはニトリル基を示す]

* [式中R'はカルボキシン基またはヒドロキシメチル基を、Y'は前述の通りを示す]



[式中R¹, m及びnは前述の通りを示す]

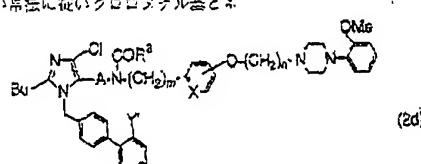
[0012] 反応は一般式(3)でR¹がカルボキシ基の場合、不活性有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドの溶媒中、塩化剤、例えば1-ニトロ-3-(3'-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド(WSC!)、シアノリン酸ジエチル等で処理するか、または常法に従いチオニルクロライド等と処理、疎クロライドとした後不活性有機溶媒、例えば塩化メチレン、ベンゼン等の有機溶媒中、有機塩酸、例えばトリエチルアミン等の存在下あるいは非存在下処理することにより行うことができる。反応温度としては、0°Cから溶媒の沸点温度、好ましくは室温から溶媒の沸点温度の範囲で行なうことが望ましい。

[0013] またR¹がヒドロキシメチル基の場合、反応は塩化チオニル等を用い常法に従いクロロメチル基と*

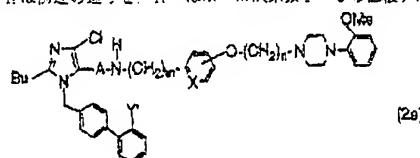
*した後不活性有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、トルニン等の溶媒中、有機塩酸、例えばトリエチルアミン、ルテシング等の存在下あるいは非存在下処理することにより行うことができる。必要に応じて水素化ナトリウム等を用いても良い。反応温度としては、0°Cから溶媒の沸点温度、好ましくは室温から溶媒の沸点温度の範囲で行なうことが望ましい。

[0014] また一般式(2c)でRがアシル基である一般式(2d)の場合、一般式(2e)を一般式(5-a)で表される酸クロライドまたは酸無水物と反応することによっても製造することができる。尚一般式(3)の化合物は、特開昭63-23868号公報に記載の方

法により製造することができる。



[式中A, X, Y', m及びnは前述の通りを示す。R'は※※炭素数1~3の低級アルキル基を示す]

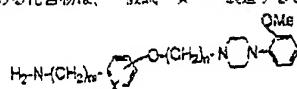


[式中A, X, Y', m及びnは前述の通りを示す]

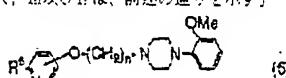
R' COCl または (R' CO)₂O (5-a)

[式中R'は前述の通りを示す]

[0015] 一般式(4a)である化合物は、一般式 ★ 製造することができる。



[式中X, m及びnは、前述の通りを示す]



[式中R'は、ニトロ基またはシアノ基を、X, m及びnは、前述の通りを示す]

[0016] 反応は、不活性溶媒、例えばメタノールまたはエタノール等の溶媒中、室温から溶媒の沸点までの温度で、パラジウム-炭素等の触媒存在下、圧力から4 kPa/cm²の水素圧下で水素添加することにより行なうことができる。また半反応は、不活性有機触媒、例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等の溶媒中、又 DMF

混から触媒の沸点温度で、水素化リチウムアルミニウムと処理することによっても行なうことができる。ニトロ基の場合は、前者が、シアノ基の場合は、後者が好ましい。

[0017]

[実施例] 次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。尚実験例で使用する略号は以下の意味を表す。

MS 質量スペクトル

FAB-MS 高速原子衝撃イオン化法質量スペクトル

¹H-NMR プロトン核磁気共鳴スペクトル

N, N-ジメチルホルムアミド

11

DMSO ジメチルスルホキシド
THF テトラヒドロフラン

[0018] 参考例1

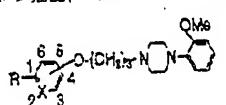
1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - [3 - (3 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピペラシンの合成
[0019] 3 - (3 - クロロプロポキシ) ニトロベンゼン 19.8g, (2 - メトキシフェニル) ピペラシン 9.53g, ミウ化ナトリウム 7.51g, トリエチルアミン 5.07g, DMF 70mlの混合液を 100°Cで 8 時間加熱攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、塩化メチレン抽出、次*10

* いで無水エチルで乾燥し、滤過した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製後、2 - プロパノールより再結晶、青色粉末として、1D.7gの目的物を得た。融点 55 - 57°C。

[0020] 元素分析 C₁₈H₂₁N₃O₄として
計算値(%) C: 64.67, H: 6.78, N: 11.31
実測値(%) C: 64.62, H: 6.86, N: 11.33

[0021] 参考例2-4

参考例1と同様にして下記化合物を得た。
[0022]



実験例番号	R	X	結合位置 (融点(°C))	組成式	元素分析(計算値/実測値)		
					C	H	N
2	NO ₂	CH	2位 (融点) 128, 0	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄	63.14	6.89	11.05
3	CN	CH	4位 (97-100)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	62.37	6.64	11.03
4	NO ₂	N	6位 (融点) 13.7	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ O ₄	54.21	6.85	12.30(HD) ^t

[0023] 実施例1

4 - [3 - (3 - アミノフェノキシ) プロピル] - 1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラシンの合成

[0024] 参考例1の化合物13.7gをエタノール40ml

に溶解、10%バラジウム - 炭素1.37gをエタノール20ml

に分散した溶液を加え、水素圧 3.6kPa/cm², 50°Cで8

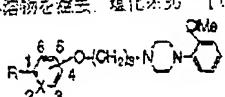
時間加熱攪拌下還元した。冷却後、不溶物を除去、塩化メチレン

* メチレンで洗浄、溶液を滤過した。得られた残渣をアルミニウムクロマトグラフィー(塩化メチレン)にて精製後、ジエチルエーテルより再結晶し、無水格子晶の目的物11.1gを得た。融点 85 - 87°C. MS: 341 (M⁺)

[0025] 実施例2-3

実施例1と同様にして下記化合物を得た。

時間加熱攪拌下還元した。冷却後、不溶物を除去、塩化メチレン



実験例番号	R	X	結合位置 (融点(°C))	組成式	元素分析(計算値/実測値)		
					C	H	N
2	NH ₂	CH	2位 (104-106)	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	70.35	1.97	12.31
3	NH ₂	N	6位 (119-120)	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂	66.84	1.65	16.26

[0027] 実施例4

4 - [3 - (4 - アミノメチルフェノキシ) プロピル] - 1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラシンの合成

[0028] 参考例3のシアンノ体15.3gをTHF 30ml

に溶解、氷冷攪拌下水素化リチウムアルミニウム3.50g

を加え、室温にて8時間攪拌した。氷冷下、全量THF

40mlを滴下、次いで水を発泡が止まなくなるまで加え、

さらに30分室温攪拌した。反応液を塩水硫酸マグネシウ

ムトグラフィー(塩化メチレン: メタノール = 20: 1)にて精製、青色油状物として12.5gの目的物を得た。

[0029] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.98 - 2.0

4 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.6

8 (4H, br, s), 3.11 (4H, br, s), 3.80

(2H, s), 3.86 (3H, s), 4.04 (2H, t, J

= 6.3Hz), 5.85 - 7.02 (6H, m), 7.20 - 7.26

(2H, m)

50 [0030] 実施例5

13

1-(2-メトキシフェニル)-4-[3-[4-(N-メチルアミノ)メチルフェノキシ]プロピル]ビペラジンの合成

[0031] 実施例4のアミノ体2.40gをギ酸エチル30mlに加え、搅拌下4時間加熱煮沸した。さらにギ酸エチル5mlを追加し、5時間加熱煮沸後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製。黄色油状物として2.47gの4-[3-[4-(N-ホルミルアミノ)メチルフェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジンを得た。得られたホルミル体2.45gを無水THF 30mlに溶解し、室温搅拌下水素化リチウムアルミニウム370mgを少量ずつ加え、引き続きた2時間室温搅拌した。反応液に水を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解後、塩化メチレンを加え不溶物を滤去、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25%アンモニア水=10:10:1)にて精製。黄色油状物として1.57gの目的物を得た。

[0032] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98-2.05 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (2H, t, J =7.6Hz), 2.68 (4H, br), 3.11 (4H, br), 3.68 (2H, c), 3.87 (3H, s), 4.04 (2H, t, J =6.4Hz), 6.85-6.96 (3H, m), 6.92-7.02 (3H, m), 7.22 (2H, d, J =8.8Hz)

[0033] 実施例6

1-(2-メトキシフェニル)-4-[3-[4-(N-パレリルアミノ)メチルフェノキシ]プロピル]ビペラジンの合成

[0034] 実施例4のアミノ体2.00g、トリエチルアミン0.68gをTHF 30mlに溶解、氷冷搅拌下パレリルクロライト0.67mlを滴下し、引き続きた8時間室温搅拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出。無水芒硝で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて再結晶し、無色粉末晶として3.00gの目的物を得た。融点: 82-85°C

[0035] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J =7.3Hz), 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.67 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.19 (2H, t, J =7.8Hz), 2.59 (2H, t, J =*)

*7.8Hz), 2.68 (4H, br, s), 3.11 (4H, br, s), 3.86 (3H, s), 4.03 (2H, t, J =6.4Hz), 4.37 (2H, d, J =5.4Hz), 5.65 (1H, br, s), 6.85-7.02 (6H, m), 7.19 (2H, d, J =8.8Hz)

[0036] 実施例7

4-[3-[4-[[2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-エトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-5-イル]メチルアミノメチル]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジンの合成

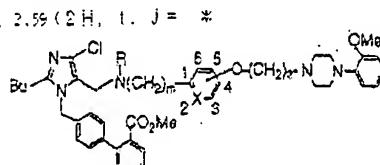
[0037] 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1-[(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール1.00gを塩化メチレン25mlに溶解。氷冷搅拌下塩化チオニル0.85mlを滴下し、室温にて1時間搅拌した。反応溶液を濃縮。残渣にトルエンを加え再度濃縮した。残渣をDMF 20mlに溶解。氷冷搅拌下4-[3-(4-アミノメチルフェノキシ)プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン 840mgおよびトリエチルアミン1.16gを加え、室温にて1時間、次いで80°Cにて30分間搅拌した。反応溶液を冰水中に注ぎ、酢酸エチル抽出、水洗、次いで無水芒硝で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)にて精製。黄色油状物として650mgの目的物を得た。

[0038] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, J =7.6Hz), 1.02 (2H, t, J =7.3Hz), 1.31-1.46 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.55-2.61 (4H, m), 2.68 (4H, br), 3.10 (4H, br), 3.63 (2H, s), 3.67 (2H, c), 3.87 (3H, s), 4.01 (2H, t, J =6.4Hz), 4.09 (2H, q, J =7.2Hz), 5.82-5.87 (3H, m), 6.95-6.96 (4H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.16 (2H, d, J =8.8Hz), 7.23-7.29 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J =1.0, 7.8Hz)

[0039] 実施例8-12

実施例7と同様にして下記化合物を得た。

[0040]



15

16

試験番号	R	X	結合位置	W	収率(%)	形状
8	-BuCO	CH	3位	0	45	黄色油状物
9.	Me	CH	4位	1	84	黄色油状物
10	-BuCO	CH	4位	1	56	黄色油状物
11'	B	CH	3位	0	95	無色アモルファス
12	-BuCO	H	6位	0	4	黄色油状物

【0041】実施例13

4-[3-[3-[(2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-5-イル]カルボニルアミノ]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジンの合成

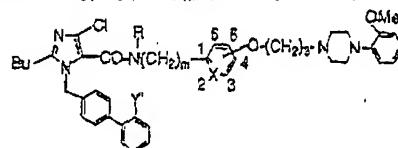
【0042】[2-ブチル-5-カルボキシ-4-クロロ-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール1.90gを塩化チオニル20mlに溶解、室温にて1時間攪拌後濃縮、トルエンを加え、再度濃縮した。残渣を氷冷攪拌下、4-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1.65g及びビリジン20mlを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液を水水を注ぎ、塩化メチレンにて抽出。有機層を炭酸ナトリウム水で洗浄後、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)にて精製*

*し、淡褐色アモルファスとして目的物2.42gを得た。

16 【0043】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.90 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.32-1.42 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.64-2.67 (6H, m), 3.10 (4H, br), 3.85 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.75 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J = 2.0, 8.3Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.89-7.02 (3H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.28-7.29 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.39 (1H, s)

【0044】実施例14-18
実施例13と同様にして下記化合物を得た。

【0045】



試験番号	R	X	Y	結合位置	W	収率(%)	形状
14	H	CH	CN	0	2位	7.2	黄色アモルファス
15.	Me	CH	CO ₂	B1	1	6.2	黄色油状物
16	H	CH	CO ₂	B1	1	7.6	黄色油状物
17	B	N	CO ₂	B1	0	8.8	黄色油状物
18	B	N	CN	0	6位	2.4	黄色油状物

【0046】実施例19

4-[3-[3-[(2-ブチル-1-[(2-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-クロロイミダゾール-5-イル]メチルアミノメチル]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジンの合成

【0047】実施例7で得られたエステル体630mgをエタノール20mlに溶解、氷酸化ナトリウム170mgを溶解した溶液20mlを加え、80°Cで2時間加熱攪拌後、更に2時間加熱還流し、濃縮した。残渣に水水を加え濃塩酸でpH3とし、次いで25%アンモニア水でpH9とした後、

49 塩化メチレンで抽出、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=5:1)にて精製し、淡褐色アモルファスとして目的物350mgを得た。融点85-88°C

【0048】¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.90 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.32-1.40 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.18 (2H, t, J = 7.1Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.06 (4H, br), 3.25 (4H, br), 3.42 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.3Hz), 4.

(10)

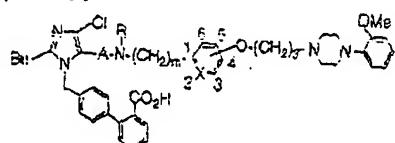
特開平9-291078

17

84 (2H, s), 6.45 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.88-6.94 (5H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.22-7.33 (6H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)
 2), 7.73 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$)
 [0049] 元素分析 C₂₂H₁₈C₁N₂O₂ · 1/4 H₂O として
 計算値(%) C: 69.71, H: 6.87, N: 9.45
 実測値(%) C: 69.71, H: 6.87, N: 9.34

[0050] 實施例20-27

* 實施例19と同様にして、下記化合物を得た。
 (0051)



*

実験番号	A	B	X	n	結合位置	ESI-TOF	性状	元素分析(%) 計算値/実測値		
								C	H	N
20	CH ₃	-NH-	CH	0	3位	102-103	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₃	66.30	6.10	1.05
21	CO	Me	CH	1	4位	102-104	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₃	66.30	6.11	1.07
22	CH ₃	Me	CH	1	4位	102-103	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₄	66.40	6.09	1.23
23	CO	R	CH	1	4位	102-105	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₅	66.30	6.08	1.33
24	CH ₃	-NHCO	CH	1	4位	95-100	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₅	66.40	6.02	1.33
						101-102	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₅	66.30	6.02	1.33
25	CH ₃	R	CH	0	3位	101-105	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₄	66.30	6.11	1.20
26	CO	H	N	0	6位	101-103	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₃	66.30	6.21	1.12
27	CH ₃	-NHCO	N	0	6位	97-98	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ O ₃	66.30	6.21	1.12

[0052] 實施例28

4-[3-[2-[(2-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-クロロイミダゾール-5-イル)メチルアミノ]ビリジン-3-イルオキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジンの合成

[0053] 實施例27で得られたアシリル体 500mgを濃塩酸20mLに溶解、3時間加熱還流した。冷却後、ジエチルエーテルにて洗浄、水層を炭酸カリウムでpH9とし、塩化メチレン抽出、無水芒硝で乾燥、浓缩した。得られた残渣に再度塩酸20mL及び水40mLを加え、更に1時間加熱還流した。同様炭酸ナトリウムpH9とし、塩化メチレン抽出、無水芒硝で乾燥、浓缩した。シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製後、15%塩酸に溶解、25%アンモニア水で中和、析出結晶を遠心、水洗し、乾燥。無色結晶として目的物 160mgを得た。融点 108-110°C

[0054] 元素分析 C₂₂H₁₈C₁N₂O₂ · H₂O として

計算値(%) C: 66.43, H: 6.56, N: 11.34

実測値(%) C: 66.33, H: 6.54, N: 11.26

[0055] 實施例29

4-[3-[3-[[2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-5-イル]カルボニルアミノ]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ビペラジンの合成

[0056] 實施例9で得られたシテノ体1.12gをトルエン30mLに溶解、トリメチルスズアシド 640mgを加え、4時間加熱還流後、再度トリメチルスズアシド 640mgを加え、2時間加熱還流、更にトリメチルスズアシド 640mgを加え、5時間加熱還流した。反応液を浓缩、残渣にメタノール30mL、濃塩酸10mL及び水30mLを加え、室温にて30分間攪拌した。25%アンモニア水でpH8とし、反応液を浓缩、水を加え塩化メチレンにて抽出、無水芒硝で乾燥、浓缩した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶、無色粉末として目的物 915mgを得た。融点 131-133°C

[0057] 元素分析 C₂₂H₁₈C₁N₂O₂ として

19

計算値(%) C: 66.35, H: 6.16, N: 16.58

実測値(%) C: 66.22, H: 6.32, N: 16.15

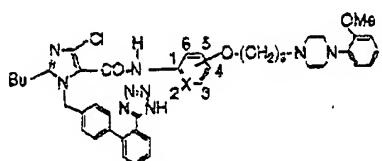
[0058] 実施例30-31

20

*実施例29と同様にして、下記化合物を得た。

[0059]

*



実験番号	X 結合位置 (融点(°C))	粗式式	元素分析(計算値/実測値)		
			C	H	N
30	CH 2位 (125-125) 1/4H ₂ O	C ₄₂ H ₄₅ ClN ₉ O ₃	66.96 62.96	6.13 6.07	16.46 16.51
31	N 8位 (141-143) H ₂ O	C ₄₁ H ₄₅ ClN ₁₀ O ₂	63.15 63.29	6.88 5.87	17.97 17.90

[0060] 試験例1

ウサギ頭部大動脈標本のα₁ 及びアンギオテンシンII受容体拮抗作用は以下に示す方法により求めた。

[0061] 日本雄性白色系兔にネンブタールを耳静脈より投与し、放血致死させた後、開胸し頭部大動脈を摘出。結合組織を除去、幅約3mm長さ約20mmの螺旋状多片とした。血管内反応性は、血管内腔側を最初に接するところにより除去した。得られた標本は、37°Cに保温し、5%CO₂含有酸素ガスを通気したKrebs液のオルガンバス中に1gの静止張力を付加し、90分間平衡化した。平衡化終了後、フェニレフリン(10⁻⁷-10⁻⁵M, α*)

*, 振搗作用)またはアンギオテンシンII(10⁻⁷-10⁻⁵M)をオルガンバスに累積投与することによる収縮反応を毎秒に従て記録した。フェニレフリンまたはアンギオテンシンIIによる収縮反応の間隔は、40分以上とした。被検薬物は、オルガンバス中で10⁻⁷-10⁻⁵MとなるようにDMSOで希釈し、フェニレフリンまたはアンギオテンシンII(活性系物)を投与する10分前から被検薬物による処理を行い、被検薬物存在下での活性系物による収縮反応を記録した。Schildの方法(Schild, 1947)に従じて各pA₂ 値を求め、下記の結果を得た。

[0062]

化合物	アンギオテンシンII過量(pA ₂)	α ₁ 拮抗(pA ₂)
実施例19	8.1	6.9
実施例22	7.8	6.7
実施例24	7.4	7.0

[0063] 試験例2

自然発症高血圧ラット(SHR)に対する降圧効果は、以下の方法により求めた。

[0064] SHRにハロタンを吸入させることにより麻酔し、盲に薬物投入用のカテーテルを、大脳動脈に血圧測定用のカテーテルをそれぞれ挿入した。それぞれのカテーテルには、生理食塩液及びヘパリン含有生理食塩液★40

★液を満たした。血圧の測定は、手術3日以後に行い、カテーテルを圧トランステューザーに接続、アンプを介してペンレコーダー上に記録することにより実施した。被検薬物は、尾血が2ml/kgとなるようにアラビアゴム末の懸濁溶液として調製し、盲に挿入したカテーテルより投与した。

[0065]

化合物	投与量(g)	降圧効果(4 MBP, mmHg)
実施例19	3.0	4.2
実施例22	3.0	2.1

[0066] 試験例3

DOPCA-食塩高血圧ラット(DHFR)に対する降圧効果は、以下の方法により求めた。

[0067] DHFRにハロタンを吸入させることにより

麻酔し、盲に薬物投入用のカテーテルを、大脳動脈に血圧測定用のカテーテルをそれぞれ挿入した。それぞれのカテーテルには、生理食塩液及びヘパリン含有生理食塩液★40液を満たした。血圧の測定は、手術3日以後に行い、カ

(12)

特開平9-291078

21

22

テーテルを圧トランステューザーに接続、アンプを介して
ペンレコーダー上に記録することにより実施した。被
検査物は、尿量が2ml/kgとなるようアラビアゴム末*

[0.068]

化合物	投与量(ml)	尿量(mg/24時間)
実験例17	3.0	41
実験例20	3.0	23

フロントページの続き

(51)Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/495	A E D	A 61 K 31/495	A E D	
	A E Q		A E Q	
C 07 D 213/73		C 07 D 213/73		
233/90		233/90		
295/98		295/98		A
401/12	2 3 3	401/12	2 3 3	
401/14	2 3 3	401/14	2 3 3	
403/10	2 3 3	403/10	2 3 3	
//(C 07 D 401/12				
213/63				
233/68)				
(C 07 D 401/12				
213/63				
233/90)				
(C 07 D 401/14				
213/63				
233/90				
257/04)				
(C 07 D 403/10				
233/90				
257/04)				